



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Podocitopatias nas doenças autoimunes sistémicas do tecido conjuntivo

Ana Margarida Simão Barreira Gomes

Junho'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Podocitopatias nas doenças autoimunes sistémicas do tecido conjuntivo

Ana Margarida Simão Barreira Gomes

Diretor do Serviço de Medicina II:

Prof. Dr. Rui Victorino

Orientado por:

Prof.^a Dr.^a Catarina Mota

Dr. Pedro Gaspar

Junho' 2020



Agradecimentos:

A vida é um conjunto de momentos e etapas. Uma linha temporal cheia de pequenas imagens que se sucedem e que juntas criam a história... a nossa história!

Chegando ao fim de mais uma importante etapa do meu percurso académico (e da minha vida) constato que todo este caminho não foi solitário. Um incontável número de pessoas com quem me fui cruzando foram e são essenciais.

Os meus mais sinceros agradecimentos:

Aos meus pais por todo o amor, carinho e dedicação.

À coordenadora Prof. Dr^a Catarina Mota e co-orientador Dr. Pedro Gaspar por todo o apoio prestado, pela amabilidade e pelo tempo despendido nas leituras, conselhos e correções.

E ainda um especial agradecimento aos meus amigos e restante família. Sem eles não teria sido possível.

A TODOS muito obrigada.



Resumo:

As propriedades fisiológicas de filtração e elevada pressão glomerular do rim tornam-no um alvo da lesão imunomediada, sendo por isso frequente o envolvimento renal no percurso clínicos de várias doenças autoimunes (DAIs).

A doença indiferenciada do tecido conjuntivo (DITC) é uma doença autoimune sistémica caracterizada por um percurso clínico estável, não evolutivo, ligeiro, onde o envolvimento renal não é esperado. A podocitopatia lúpica (PL) é uma entidade clínica recente caracterizada por apagamento difuso dos pedicelos e que se manifesta por síndrome nefrótica. Inicialmente descrita no lúpus eritematoso sistémico (LES), conta agora com uma crescente lista de entidades clínicas associadas. Apresento um caso de uma mulher de 40 anos com DITC com cerca de 20 anos de evolução que desenvolve síndrome nefrótica no contexto de uma podocitopatia com características semelhantes às descritas no LES.

Neste trabalho, proponho-me a rever os conceitos fundamentais do envolvimento renal no contexto das doenças autoimunes focando-me na lesão podocitária e nos desafios que este caso clínico constituiu. Revejo ainda os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na lesão podocitária nas doenças autoimunes nas quais tem sido descrita. Apresento, por fim, uma tabela resumo dos casos clínicos de podocitopatias em doenças autoimunes encontrados na literatura.

Palavras-chave:

Doença indiferenciada do tecido conjuntivo; Síndrome nefrótica; Apagamento de pedicelos; Podocitopatia lúpica



Abstract:

The physiological properties of filtration and high glomerular pressure of the kidney make it an easy target for immune-mediated injury and it is, for this reason, frequently involved in the clinical course of several systemic autoimmune.

Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) is a systemic autoimmune disease characterized by a mild, stable and non-progressive clinical course, where kidney involvement is not expected. Lupus podocytopathy is a recently described clinical entity characterized by the diffuse podocyte foots process effacement that is manifested by nephrotic syndrome. Although it was initially described in systemic lupus erythematosus (SLE), it now has a growing list of associated clinical entities. Herein, I present a case of a 40 years old woman with UCTD since the age of 20 who develops nephrotic syndrome in the context of a podocytopathy with characteristics resembling to those described in SLE.

Herein, I propose to review the fundamental concepts of renal involvement in the context of autoimmune diseases, focusing on podocyte damage and the challenges that this clinical case constituted. I also review the possible pathophysiological mechanisms involved in podocyte injury in autoimmune diseases in which they have been described. Finally, I present a summary table of the clinical cases of podocytopathies in autoimmune diseases found in the literature

Key words:

Undifferentiated connective tissue disease; nephrotic syndrome; podocyte foot process effacement; lupus podocytopathy



Índice:

Agradecimentos-----	i
Resumo-----	ii
Abstract-----	iii
Índice-----	iv
Abreviaturas-----	v
Introdução e Enquadramento Teórico-----	6
• Doenças autoimunes	
• Autoimunidade e Rim;	
• Podocitopatias;	
• Podocitopatias nas doenças autoimunes sistémicas	
Caso clínico-----	9
Discussão-----	11
Tabela resumo de casos de podocitopatias <i>lupus-like</i> nas doenças autoimunes--	15
Conclusão-----	16
Bibliografia-----	17
Anexos-----	22



Abreviaturas:

ANA - Anticorpos antinucleares

AR – Artrite Reumatoide

DAIs – Doenças Autoimunes Sistémicas

DITC - Doença indiferenciada do tecido conjuntivo

DLM – Doença de Lesões Mínimas

DTC – Doenças do Tecido Conjuntivo

GEFS – Glomeruloesclerose Focal e Segmentar

LES – Lupus Eritematoso Sistémico

NM – Nefropatia Membranosa

PL – Podocitopatia lúpica

SAAF – Síndrome dos anticorpos antifosfolipídicos

SS - Síndrome de Sjogren

Introdução

As doenças autoimunes sistémicas (DAIs) constituem um grupo heterogéneo de patologias que resultam da desregulação do sistema imunitário e culminam em lesão tecidual específica de órgão ou multi-sistémica [1]. O envolvimento renal é frequente no curso clínico de várias DAIs e representa um importante fator prognóstico. No lúpus eritematoso sistémico (LES), o rim é afetado em cerca de 30 a 70% e cerca de 10% dos doentes têm doença renal crónica terminal ao fim de cinco anos de seguimento [2]. Pensar num mecanismo único de lesão renal no contexto de DAIs é tão desafiante como irrealista, uma vez que cada entidade clínica apresenta uma fisiopatologia ímpar que dita o tipo de lesão tecidual observada e as respetivas manifestações clínicas. No lúpus eritematoso sistémico (LES), a produção e deposição de imunocomplexos no glomérulo renal é o principal mecanismo fisiopatológico enquanto a infiltração linfocitária constitui a lesão patológica predominante na síndrome de Sjögren (SS) e a amiloidose AA na artrite reumatoide [1]. Noutras DAIs o envolvimento renal é mais raro e, por conseguinte, pouco estudado. É o caso da doença indiferenciada do tecido conjuntivo (DITC) onde o envolvimento renal é ligeiro, não progressivo, estando apenas descritos casos pontuais de manifestação grave da doença [3; 4]

As propriedades fisiológicas de filtração plasmática e elevada pressão glomerular do rim tornam-no um alvo fácil de lesão imunomediada [5]. Como tal, uma grande variedade de lesões glomerulares, intersticiais e vasculares podem ser encontradas no contexto de DAIs sistémicas. Os podócitos constituem as células do epitélio visceral do glomérulo e são formados por um corpo celular alongado, que jaz ao longo da membrana basal glomerular, e por pequenas ramificações, os pedicelos. São células altamente diferenciadas e estão envolvidos na filtração glomerular, manutenção da membrana basal glomerular, bem como da forma e integridade dos capilares glomerulares [6; Imagem 1]. Entende-se por podocitopatia a presença clínica de proteinúria (nefrótica ou não) causada por lesão e/ou disfunção podocitária [7]. A lesão podocitária constitui a causa mais comum de proteinúria [8]. Atendendo ao seu

grau de diferenciação, os podócitos apresentam uma limitada capacidade de auto-renovação e de resposta perante um estímulo lesivo, assumindo uma de quatro morfologias glomerulares do ponto de vista histopatológico: glomeruloesclerose focal e segmentar (GEFS) na qual há solidificação segmentar do glomérulo, acumulação de matriz extracelular e formação de sinéquias entre o glomérulo e a cápsula de Bowman; doença de lesões mínimas (DLM) caracterizada por microscopia ótica normal associada a alterações da morfologia podocitária apenas visíveis na microscopia eletrónica; nefropatia membranosa (NM) onde é visível expansão mesangial, hipertrofia e hiperplasia ligeira dos podócitos; e glomerulopatia colapsante, um subtipo de maior gravidade, em que se visualiza hipertrofia e/ou hiperplasia de podócitos e consequente colapso segmentar do glomérulo. Admite-se, assim, que estas alterações sejam resultado da resposta podocitária inespecífica à lesão não se correlacionando, assim, com nenhuma etiologia específica [8].

Do ponto de vista etiológico, podemos classificar as podocitopatias em genéticas, na presença de anomalias em qualquer componente estrutural e/ou funcional do podócito, ou adquiridas em resposta a várias noxas como seja stress mecânico, fármacos, toxinas e infeções [9]. A maioria das doenças podocitárias são adquiridas [8, 9]. A podocitopatia lúpica (PL), descrita no início dos anos 2000, foi apenas recentemente reconhecida como uma entidade específica do envolvimento renal pelo LES, presente em cerca de 0,6-1,5% de todos os casos de nefrite lúpica submetidos a biópsia renal [10]. Duqun Chen et al [11] estudaram 50 casos de PL e descreveram três tipos histológicos principais. O subtipo mesangioproliferativo é o subtipo mais frequente (N=28) e também mais ligeiro. Seguem-se o subtipo de DLM (N=13) e GEFS (N=9), este tendencialmente mais expressivo do ponto de vista clínico (maior prevalência de lesão renal aguda, lesão tubulo-intersticial e necrose tubular aguda) e menos responsivo à corticoterapia [11]. Do ponto de vista morfológico, o apagamento difuso dos pedicelos associado à ausência de depósitos de complexos imunes subepiteliais e/ou subendoteliais são as características definidoras desta patologia. Os critérios de diagnóstico propostos para a PL estão presentes na **Tabela 1**. Todos os critérios devem estar presentes de modo a estabelecer-se o diagnóstico [11]. Do ponto de vista clínico, a grande maioria dos casos surgem no primeiro ano após o diagnóstico de LES e são coincidentes com períodos de atividade de doença [11]. A nefrite lúpica é mediada por imunocomplexos que servem de *triggers* para a inflamação tecidual e

lesão glomerular [2; 12;]. Pelo contrário, a sua ausência é característica da podocitopatia lúpica [10]. A relação entre estas duas entidades não é linear. Se por um lado estudos em modelos animais de nefrite lúpica demonstram que a lesão podocitária está presente mesmo nos estádios iniciais da doença, outros questionam a possibilidade de se tratar de eventos tardios [12].

A podocitopatia no contexto das DAIs não é exclusiva do LES apesar de descrita inicialmente neste contexto e constituir, atualmente, um padrão bem reconhecido de atingimento renal por esta patologia. Têm sido reportados casos associados a outras doenças autoimunes, nomeadamente SS primário [13], síndrome do anticorpo antifosfolipídico (SAAF) [14] e na DITC, uma doença autoimune com um percurso clínico tendencialmente ligeiro e cuja afeção renal grave não é expectável [3]

De seguida apresento um caso de podocitopatia com características compatíveis com as descritas nas séries de doentes com LES à qual, doravante, chamarei podocitopatia *lupus-like*, numa doente com DITC estável de longa duração. Por fim apresento uma tabela (**Tabela 2**) de revisão de casos clínicos de podocitopatias *lupus-like* em doenças autoimunes encontrados na literatura.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, educadora de infância, 40 anos de idade, caucasiana, natural e residente em Lisboa. Apresenta antecedentes pessoais de Doença de Graves e DITC com aproximadamente 20 anos de evolução caracterizada por um percurso clínico estável, com poliartralgias das articulações metacarpo-falângicas e inter-falângicas proximais de ambas as mãos e astenia. Do ponto de vista imunológico, anticorpos antinucleares (ANA) 1/1280 com padrão homogéneo, sem outras alterações. Medicada com hidroxicloroquina 200mg por dia, com uso esporádico de prednisolona oral na dose máxima de 20mg por dia nos períodos de maior atividade de doença.

Admitida no serviço de urgência com história de aproximadamente dois meses de evolução de hipertensão arterial associada a cefaleia fronto-parietal bilateral de predomínio matutino, visão turva, astenia, edema dos membros inferiores e, desde há cerca de duas semanas, perceção de urina espumosa. Sem alterações ao exame objetivo à exceção de edema maleolar bilateral e periorbitário. Fundoscopia normal. Analiticamente a destacar: hemoglobina 14.4 g/dL, leucócitos 10540×10^6 /L, plaquetas 419000×10^6 /L, velocidade de sedimentação 34 mm/1^ah, PCR 1mg/dL, ureia 23 mg/dL, creatinina 0.83 mg/dL, Na + 140mmOl/L, K + 4.6 mmOl/L, proteínas totais 4.1 mg/dL, albumina sérica 1.9 mg/dL, colesterol total 260 mg/dL, triglicéridos 321 mg/dL, proteinúria 5989 mg/24h com albuminúria 4488 mg/24h. Do ponto de vista imunológico, ANA 1/640, sendo o restante estudo imunológico e infeccioso negativos. A pesquisa de cadeias leves e a imunofixação sérica foram negativas. A ecografia renal não mostrou alterações. A biópsia renal revelou a presença de espessamento difuso da cápsula de Bowman e ligeiro aumento da celularidade mesangial à microscopia ótica. A microscopia eletrónica mostrou apagamento difuso dos pedicelos e segmentos reativos de membrana basal, hiperplasia mesangial e ausência de precipitados subendoteliais, subepiteliais, intramembranosos ou mesangiais.



Assumiu-se o diagnóstico de **síndrome nefrótica** no contexto de **podocitopatia com padrão de GEFS**. A doente iniciou ciclosporina e prednisolona, com evolução clínica e laboratorial favoráveis.

Discussão

A DITC é uma DAI sistémica que compartilha achados clínicos, laboratoriais e serológicos com outras doenças do tecido conjuntivo (DTC) sem, no entanto, preencher nenhum dos critérios de classificação específico das referidas patologias [3]. De acordo com os critérios de classificação definidos por Mosca M *et al* (REF), o doente deve apresentar ANA positivos em pelo menos duas determinações e clínica com pelo menos três anos de duração. Ainda que previamente descrita como um estágio inicial de uma DTC específica, é atualmente considerada uma entidade clínica *per se*, com um percurso clínico e prognóstico bem definidos [3, 15]. Num grupo de 665 pacientes com DITC acompanhados durante cinco anos, 34% desenvolveram uma DTC bem diferenciada [16]. García-González *et al* [17] mostraram que cerca de 62% dos pacientes permaneceram com o diagnóstico de DITC após uma média de follow-up de 11 ± 3 anos. A taxa de remissão completa varia entre os estudos, atingindo os 12,3% aos cinco anos no estudo realizado por Bodolay E *et al* [16]. Laboratorialmente caracterizada por ANA positivos, sem autoanticorpos específicos. O seu curso clínico é bastante variável, não havendo sinais ou sintomas específicos nem patognomónicos. As manifestações clínicas mais comuns são o fenómeno de Raynaud, artralguas/artrite, manifestações cutâneas, xerostomia, xeroftalmia e citopénias ligeiras (anemia e leucopénia). Na maioria dos casos de DITC o seu curso clínico tende a ser leve e estável, sendo o envolvimento grave de órgãos raro [18]

A doente do presente caso clínico apresenta clínica com cerca de 20 anos de evolução caracterizada por cansaço, poliartralguas das pequenas articulações, esporádicos episódios de artrite e ANA positivos, encontrando-se medicada com hidroxicloroquina 200mg por dia com recurso ocasional a prednisolona na dose máxima de 20mg em períodos de maior gravidade de doença. Este quadro configura o caso de uma DITC estável, caracterizada pela estabilidade clínica ao longo do tempo,

perfil serológico simples e pela necessidade de regimes terapêuticos ligeiros, sem recurso a imunossupressão clássica.

O rim é frequentemente alvo de lesões glomerulares, túbulo-intersticiais e/ou vasculares no contexto de DAIs sistémicas sendo, a nefrite lúpica, o exemplo mais paradigmático do envolvimento glomerular no contexto de uma doença autoimune. Pelo contrário, o envolvimento renal no contexto da DITC é raro e descrito apenas em relatos de caso [4]. A PL configura um subtipo recentemente descrito de lesão renal pelo lúpus e apresenta características clínicas e histopatológicas específicas. Ainda que não existam critérios de diagnóstico formais para a classificar, aceitam-se como os mais promissores os apresentados por Duqun Chen *et al* [10, 11; Tabela 1].

Tabela 1 - Critérios de classificação da Podocitopatia Lúpica segundo Duqun Chen *et al* [11]

Clínica	Diagnóstico de LES com proteinúria da faixa nefrótica, frequentemente acompanhada por LRA (na ausência de agentes neurotóxicos antes do início da doença renal).
Microscopia ótica	Padrões glomerulares de DLM, GEFS, MP na ausência de depósitos subepiteliais ou subendoteliais (excluindo cicatriz glomerular de nefropatia lúpica proliferativa no padrão GEFS)
Imunofluorescência	Ausência de complexos imunes e complemento nas áreas mesangiais
Microscopia eletrónica	Apagamento pedicelos >50% (geralmente >70%), com depósitos mesangiais e ausência de depósitos subepiteliais e/ou subendoteliais

DLM: Doença de lesões mínimas; GEFS: Glomeruloesclerose focal e segmentar; LES: Lupus eritematoso sistémico; LRA: Lesão renal aguda; MP: mesangioproliferativa

Apesar de originalmente descrita no contexto do LES, lesão podocitária com características semelhantes às descritas na PL tem sido descrita em número crescente noutras patologias autoimunes sistémicas. A **Tabela 2** sumariza os relatos de caso encontrados após uma revisão exaustiva da literatura [Tabela 2].

Do ponto de vista clínico, a maioria dos casos de podocitopatia lúpica ocorrem em períodos de atividade inflamatória da doença extra-renal e serológica, em média cerca de cinco a nove meses após o diagnóstico do LES [12]. Existem, no entanto, casos de apresentação tardia, como o descrito por Yoo J *et al* [19], que relata um caso

de uma doente com diagnóstico de LES com SAAF secundário que desenvolve síndrome nefrótica no contexto de podocitopatia *lupus-like* com apagamento de pedicelos após seis anos de doença estável. O mesmo acontece no presente caso clínico no qual a doente desenvolveu síndrome nefrótica após aproximadamente 20 anos de DITC estável e, contrariamente ao descrito, sem relação com atividade clínica articular ou serológica concomitantes.

A biópsia renal realizada mostrou achados compatíveis com podocitopatia com morfologia de GEFS, como as descritas nas séries de LES, levantando esta hipótese diagnóstica. O diagnóstico de LES, de acordo com os critérios SLICC 2012 [20], exige a presença de quatro critérios (pelo menos um clínico e outro imunológico) ou nefrite comprovada por biópsia compatível com LES na presença de ANA ou anti-dsDNA (autoanticorpos anti-DNA de dupla hélice). Apesar de cada vez mais reconhecida como manifestação renal do LES, esta podocitopatia não é patognomónica o suficiente para ser considerada como um critério de classificação de lúpus. Deste modo, mantém-se a dúvida, meramente classificativa, de considerar esta doente como tendo LES ou DITC.

A ocorrência de síndrome nefrótica por podocitopatia numa doente com DITC de longa duração é um achado raro e apenas descrito num caso clínico [4] para além do atual. A fisiopatologia da podocitopatia *lupus-like* no contexto de doenças autoimunes não está esclarecida mas parece ser mediada tanto por mecanismos envolvendo a imunidade celular como humoral [2]. Células B e T auto-reativas produzem citocinas pró-inflamatórias e anticorpos contra antígenos nucleares específicos que têm reatividade cruzada com antígenos podocitários como a alfa-actinina [12]. Por outro lado, anticorpos anti-dsDNA interagem diretamente com estruturas glomerulares, incluindo com os podócitos [12]. Existe evidência do papel das células T na fisiopatologia da doença de lesões mínimas idiopática, através da produção de um fator circulante, ainda não identificado, capaz de interferir com a estabilidade da membrana basal glomerular [21]. Mais ainda, os podócitos comportam-se como células imunologicamente ativas por apresentarem características de células apresentadores de antígeno [22]. Desta forma, os podócitos comportam-se não só como alvos de lesão secundária pela atividade inflamatória das estruturas glomerulares adjacentes, como também de lesão imunomediada direta [2]. Admito assim, que a podocitopatia no contexto das doenças autoimunes não seja um processo



exclusivo do lúpus e que partilhe dos mesmos processos imunopatológicos das várias patologias nas quais têm sido descritas.

Tabela resumo de casos de podocitopatias *lúpus-like* em doenças autoimunes

Tabela 2: Tabela de Revisão de *casos* de podocitopatia “lupus-like” em outras doenças autoimunes

<u>Ref.</u>	<u>Idade</u>	<u>Sexo</u>	<u>Clínica</u>	<u>Diag.</u>	<u>Padrão histológico</u>	<u>Tratamento</u>	<u>Outcome</u>
13	51	F	S. nefrótico	SS 1º	Podocitopatia apagamento pedicelos	PDN	Recuperação após 1 ano
23	54	F	Lesão renal aguda	AR	Glomerulonefrite colapsante + Apagamento podocitário	PDN	Recuperação
14	45	F	S. nefrótico	SAAF	Podocitopatia primária	PDN; Varf	Recuperação completa seguida de recidiva
4	45	F	S. nefrótico	DITC	Glomerulopatia com apagamento podocitário	PDN; MMF; RTX	Recuperação da proteinúria mas persistência de creatininemia elevada
19	25	M	S. nefrótico recorrente	LES; SAAF 2º	1º: Nefrite lúpica classe V 2º: podocitopatia lúpica	1º: PDN; MMF 2º: MPDN	Remissão parcial

AR: Artrite Reumatoide; DITC: Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo; F: Feminino; LES: Lupus Eritematoso Sistémico; M: Masculino; MMF: micofenolato de mofetil; MPDN: metilprednisolona; PDN: prednisolona; SAAF: Síndrome Anticorpo Antifosfolípido; S S: Síndrome de Sjogren; RTX - rituximab; Varf: Varfarina

Conclusão

Este caso clínico constitui um desafio nosológico e etiológico uma vez que descreve uma manifestação grave de atingimento renal na DITC, conhecida pelo seu carácter indolente e não evolutivo.

A PL é uma manifestação rara, mas internacionalmente reconhecida, do LES e define-se pela presença clínica de síndrome nefrótico associado a apagamento dos pedicelos na ausência de características histopatológicas típicas da nefrite lúpica. Tem sido associada, em número crescente, a outras patologias autoimunes sistémicas, como o caso aqui apresentado.

A fisiopatologia da podocitopatia *lupus-like* no contexto de doenças autoimunes não está esclarecida mas surge, provavelmente, como consequência de vias imunopatológicas comuns a inúmeras doenças autoimunes.

Bibliografia

- 1) Kronbichler, A. and Mayer, G. (2013). Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *Kronbichler and Mayer BMC Medicine*.
- 2) Sakhi, H., Moktefi, A., Bouachi, K. and Audard, V. (2019). Podocyte Injury in Lupus Nephritis. *Journal of clinical meicine*.
- 3) Mosca M, Tani C, Vagnani S, Carli L, Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *J Autoimmun*. 2014;48-49:50-52. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.019
- 4) Matthai, S., Mohapatra, A., J. Mathew, A., Roy, S., Varughese, S. and Danda, D. (2018). Podocyte Infolding Glomerulopathy (PIG) in a Patient With Undifferentiated Connective Tissue Disease: A Case Report. *Elsevier Inc. on behalf of the National Kidney Foundation*,.
- 5) Gorenjak, M. (2009). Kidneys and autoimmune disease. *eJIFCC*.
- 6) Anganathan, S. (2016). Pathology of Podocytopathies Causing Nephrotic Syndrome in Children image. *Front. Pediatr*.
- 7) L. Singh, G. Singh, A. K. Dinda. Understanding podocytopathy and its relevance to clinical nephrology. Department of Pathology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India (2015)
- 8) SJ, S. (2006). The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *International Society of Nephrology*.
- 9) Barisoni,, L. and Schnaper, H. (2007). A Proposed Taxonomy for the Podocytopathies: A Reassessment of the Primary Nephrotic Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 529-542,.
- 10) Chen, D. and Hu, W. (2017). Lupus podocytopathy: a distinct entity of lupus nephritis. *Italian Society of Nephrology*
- 11) Hu, W., Chen, Y., Wang, S. and Chen, H. (2016). Clinical–Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*.

- 12) Santos, M., Poletti, P. and Milhoransa, P. (2017). Unraveling the podocyte injury in lupus nephritis: Clinical and experimental approaches. *Elsevier*
- 13) Sugiyama, H., Maruyama, M., Morinaga, H., Inoue, T. and Kikumoto, Y. (2008). Unique microstructures and podocytic infolding in glomerular basement membrane associated with collagen diseases: a report of three cases. *Japanese Society of Nephrology 2008*.
- 14) Lança, A., Escoli, R., Ferrer, F. and Andrade, S. (2015). Antiphospholipid syndrome and nephrotic syndrome: are they related?. *Nephrol Hypert*.
- 15) Antunes M, Scirè CA, Talarico R, et al. Undifferentiated connective tissue disease: State of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4:1-4. doi:10.1136/rmdopen-2018-000786
- 16) Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3):313-320
- 17) García-González M, Rodríguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: Predictors of evolution into definite disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;
- 18) Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): A review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(5):615-620
- 19) Yoo, J., Villanueva, H., Kalliamurthy, M., Kang, J. and Lwin, L. (2018). Is It Coincidence or Consequence for a Case with Antiphospholipid Antibody Syndrome Overlapping SLE to Develop an Immune Complex Nephropathy Followed by a Nonimmune Complex Podocytopathy. *Hindawi Case Reports in Nephrology*, (Volume 2018, Article ID 6746473,)),
- 20) Petri et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*., August 2012, pp 2677–2686..
- 21) Cunard R, Kelly CJ. T cells and minimal change disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1409-1411.
- 22) A. Goldwisch, M. Burkard, M. Ölke et al., “Podocytes are nonhematopoietic professional antigen-presenting cells,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 24, no. 6, pp. 906–916, 2013

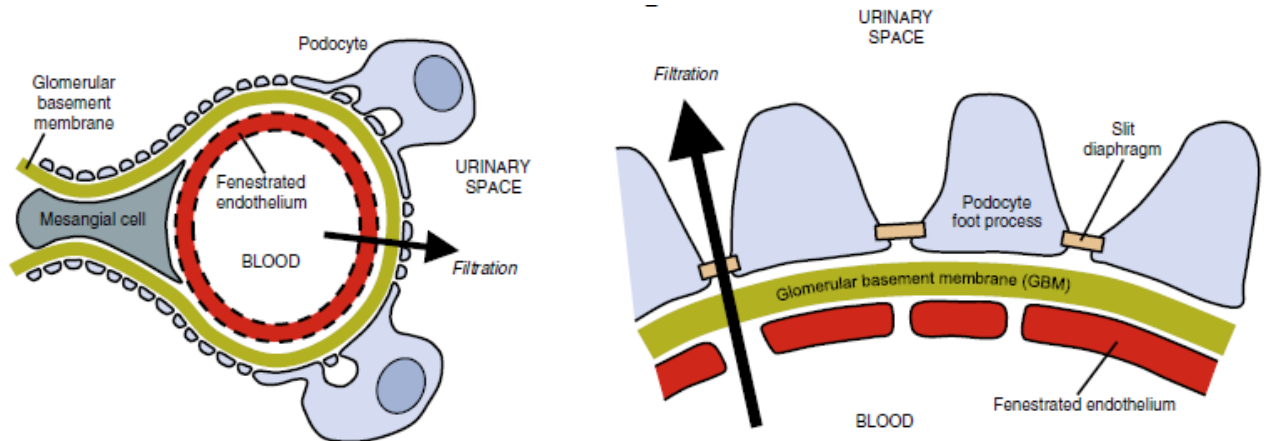
- 23) kolluru, s., ahmed, w. and misaghian, n. (2012). collapsing glomerulopathy following treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab, an anti-tnf alpha monoclonal antibody. *brody school of medicine, east carolina university, greenville, north carolina, usa..*
- 24) Leeuwis, J., Nguyen, T., Dendooven, A. and J. Kok, o. (2010). Targeting podocyte-associated diseases. *Elsevier*. (24-09-2019)
- 25) Jordan, S. (2019). Glomerular podocytes in kidney health and disease.
- 26) Hu W, Chen Y, Wang S et al (2016) Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*
- 27) Gedalia A, Mendez EA, Craver R, Vehaskari M, Espinoza LR: Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clin Rheumatol* 2001,
- 28) Giordano A, Cencioni L, Salvo DP, Berrettini M: Membranous nephropathy secondary to rheumatoid arthritis occurring during anti-TNFalpha therapy and responsive to second-line treatment with rituximab. *G Ital Nefrol* 2011,
- 29) Maruotti N, Corrado A, Gaudio A, Cantatore FP: Membranous nephropathy in rheumatoid arthritis: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2009,
- 30) Kaneko K, Nanki T, Hosoya T, Mizoguchi F, Miyasaka N: Etanercept-induced necrotizing crescentic glomerulonephritis in two patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2010,
- 31) Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, Moore B, Wolde D, D'Agati VD: Development of glomerulonephritis during anti- TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005
- 32) Yoo, J., Villanueva, H., Kalamurthy, M. and Kang, J. (2018). Is It Coincidence or Consequence for a Case with Antiphospholipid Antibody Syndrome Overlapping SLE to Develop an Immune Complex Nephropathy Followed by a Nonimmune Complex Podocytopathy?.
- 33) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA: International consensus statement on preliminary classification criteria for definit antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999,

- 34) Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Grunfeld JP, Piette JC, Bariety J, Hill G: The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999
- 35) Korkmaz C, Kabukcuoglu S, Isiksoy S, Yalcin AU: Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome and its response to immunosuppressive therapy. *Lupus* 2003
- 36) Uthman I, Khamashta M: Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum* 2006
- 37) Gigante A, Gasperini ML, Cianci R, Barbano B, Giannakakis K, Di Donato D, Fuiano G, Amoroso A: Antiphospholipid antibodies and renal involvement. *Am J Nephrol* 2009,
- 38) Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM: Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000,
- 39) Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, Viola BF, Valzorio B, Mazzucchelli C, Cattaneo R, Scolari F, Maiorca R: Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001,
- 40) Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, Fervenza FC, Matteson EL, Donadio JV, Hogan MC: Renal involvement in primary Sjogren's syndrome: clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009,
- 41) Ren H, Wang WM, Chen XN, Zhang W, Pan XX, Wang XL, Lin Y, Zhang S, Chen N: Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2008,
- 42) Yang ML, Kuo MC, Ou TT, Chen HC: Primary Sjogren's syndrome with minimal change disease—a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2011,
- 43) Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, Burns A, Denton CP: Scleroderma renal crisis: patient characteristics and longterm outcomes. *QJM* 2007,
- 44) Batal I, Domsic RT, Medsger TA, Bastacky S: Scleroderma renal crisis: ampathology perspective. *Int J Rheumatol* 2010,
- 45) Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, Del Junco D, Reveille JD, Gonzalez EB, Draeger HT, Perry M, Hendiani A, Anand KK, Assassi S: HLA-DRB1*0407

- and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 2011,
- 46) Bussone G, Berezne A, Pestre V, Guillevin L, Mouthon L: The scleroderma kidney: progress in risk factors, therapy, and prevention. *Curr Rheumatol Rep* 2011,
- 47) Steen VD, Medsger TA Jr: Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000,
- 48) Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Gritsch HA, Singer J, Wallace WD, Hayashi R, Wilkinson AH: Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant* 2005
- 49) Yen TH, Lai PC, Chen CC, Hsueh S, Huang JY: Renal involvement in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Int J Clin Pract* 2005
- 50) Joshi D, Kumar N, Rai A: Dermatomyositis presenting with rhabdomyolysis and acute renal failure; an uncommon manifestation. *Ann Indian Acad Neurol* 2009,
- 51) Dyck RF, Katz A, Gordon DA, Johnson M, Shainhouse Z, Cardella CJ, Bear RA: Glomerulonephritis associated with polymyositis. *J Rheumatol* 1979,.
- 52) Carleton H, Pitts W, Davidson W, Roth P: Muscle disease associated with renal failure. *Arch Intern Med* 1977,
- 53) Xie Q, Liu Y, Liu G, Yang N, Yin G: Diffuse proliferative glomerulonephritis associated with dermatomyositis with nephrotic syndrome. *Rheumatol Int* 2010,
- 54) Mosca M, Tani C, Carli L, et al. Analysis of the evolution of UCTD to defined CTD after a long term follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;
- 55) Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010
- 56) Bajema Ingeborg, et al., compilers. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices [bibliography]. Elsevier Inc: International Society of Nephrology.; 2018.

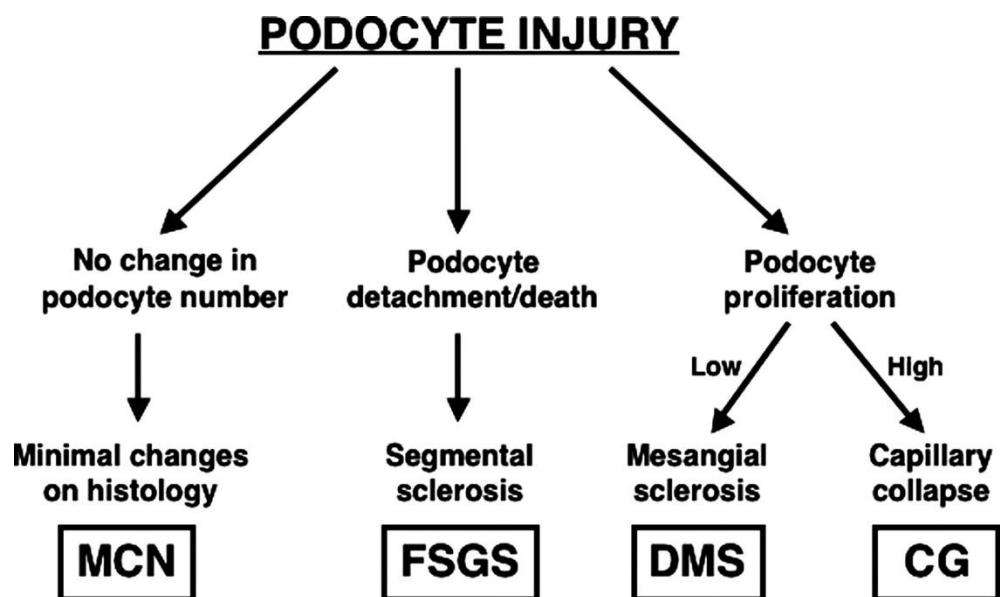
Anexos

Imagem 1



Fonte: Leeuwis, J., Nguyen, T., Dendooven, A. and J. Kok, o. (2010). Targeting podocyte-associated diseases. *Elsevier*. (24-09-2019)

Imagem 2



Fonte: LB, H. W S and J B; A Proposed Taxonomy for the Podocytopathies: A Reassessment of the Primary Nephrotic Diseases; CJASN 05/2007